

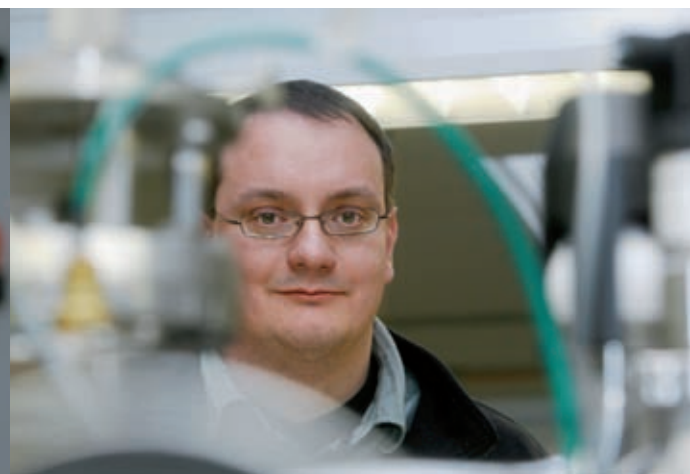
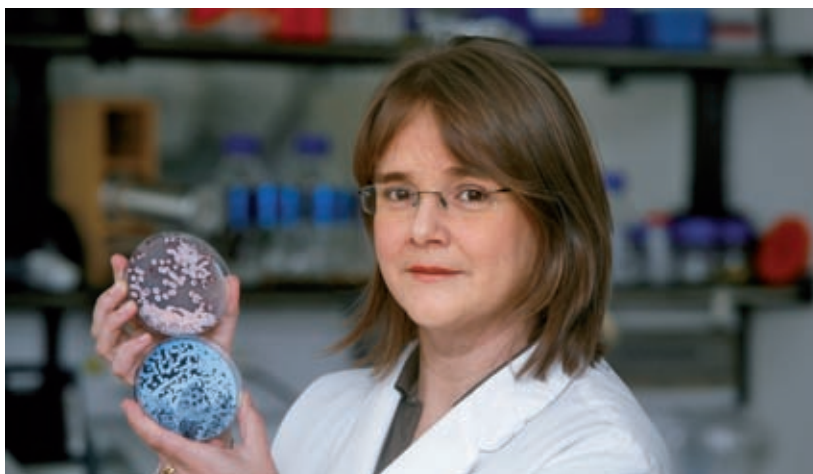
RNA – ein lange unterschätztes Biomolekül

data, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you

provided by Hochschulschriftenserver - Universität F

stärken die Chemische Biologie



Is vor wenigen Jahren war die Ribonukleinsäure, kurz RNA, ein Stiefkind der Forschung. Nicht zuletzt deshalb, weil man ihre Vielseitigkeit unterschätzte. Inzwischen weiß man, dass die RNA nicht nur die genetischen Baupläne vom Zellkern zu den Ribosomen überbringt, sondern auch wichtige katalytische und regulatorische Funktionen übernehmen kann. Dank zweier von der Aventis Foundation gestifteter Professuren für Chemische Biologie konnte die Goethe-Universität 2008 ihre Aktivitäten auf diesem Gebiet verstärken: Während Beatrix Süß die biochemischen Eigenschaften von RNA untersucht, konzentriert sich Jens Wöhnert auf die Aufklärung ihrer Struktur.

Bakterien aus dem Waldboden

Im Labor von Beatrix Süß riecht es nach Waldboden – wenigstens in den Brutschränken. Das liegt an den Bakterien, die dort kultiviert werden: Die Streptomyzeten sondern Duftstoffe ab, die dem Waldboden seinen charakteristischen Geruch verleihen. Außerdem produzieren sie Antibiotika, unter anderem das Streptomycin und das Tetracyclin, mit dem sie Konkurrenten im Boden auf Abstand halten. Für Beatrix Süß sind die Bakterien aber noch aus einem anderen Grund interessant: Sie enthalten kleine, erst vor wenigen Jahren entdeckte RNA-

Moleküle, die nicht in ein Protein übersetzt werden. Vielmehr heften sie sich an die Boten-RNA aus dem Zellkern und blockieren damit die Proteinsynthese; oder sie binden direkt an ein Protein und hindern es daran, seine Funktion auszuüben [siehe »RNA – ein vielseitiges Molekül«, Seite 68]. »Wir wissen inzwischen, dass RNA-Stränge ganze Signalketten steuern können, beispielsweise bei der Differenzierung von Zellen«, erklärt Süß, »sie entscheiden auch darüber, wie virulent oder aggressiv krankheitserregende Bakterien sind.«

Wenn Beatrix Süß mit ihrer Tochter in der Natur unterwegs ist, lehrt die studierte Biologin sie Tier- und Pflanzennamen. »Meine Mutter, eine Pharmazie-Ingenieurin, hat früher auch jede Gelegenheit genutzt, ihr Wissen an meine Geschwister und mich weiterzugeben.« Schon in der Schule hatte Beatrix Süß eine Vorliebe für Naturwissenschaften, vor allem für Biologie und Mathematik. Ihre frühe Einführung in die Genetik verdankt sie der älteren Schwester, die Medizin studierte. »So hatte ich schon während meiner Schulzeit Gelegenheit, intensiv über genetische Fragestellung zu diskutieren«, sagt Süß. Da ein Medizinstudium in der ehemaligen DDR für jemanden, der an Grundlagenforschung interessiert war, kaum möglich war, entschied sich die

Abiturientin 1989 für ein Biologie-Studium an der Universität Greifswald.

von
Anne Hardy

Ein unbezahltes Praktikum zählt sich aus

Nach dem Vordiplom wollte Beatrix Süß den Westen kennenlernen und wechselte an die Universität Erlangen. »Das war eine ganz schöne Umstellung«, erinnert sich die heute 37-jährige Professorin. »Das Studium in der DDR war stark verschult«, sagt sie. In Erlangen gab es dagegen nur wenige Pflichtveranstaltungen, was sie zunächst irritierte. So besuchte die zielstrebige und ehrgeizige Studentin nicht nur Vorlesungen, sondern entschloss sich auch zu einem freiwilligen Praktikum bei dem Mikrobiologen und Chemiker Prof. Wolfgang Hillen. »Er war beeindruckt, dass jemand ohne Bezahlung drei Monate bei ihm arbeiten wollte«, erinnert sich Süß. In Hillens Labor lernte sie verschiedene Mechanismen der Genregulation kennen – dieses Gebiet faszinierte sie so sehr, dass sie bei Hillen ihre Diplom- und Doktorarbeit anschloss. 1998 wurde sie promoviert.

Die frisch gebackene Doktorin überlegte, sich eine Stelle in der Industrie zu suchen, als Wolfgang Hillen ihr anbot, eine eigene Nachwuchsgruppe an seinem Institut aufzubauen. »Frau Süß war eine hervorragende Doktorandin«, erinnert sich Hillen. »Sie brillierte wis-

senschaftlich durch die Verfolgung von konsequent und detailliert durchdachten experimentellen Strategien, die sie mit großem Geschick umsetzte.« In ihrer Doktorarbeit beschäftigte sich Beatrix Süß mit einem Regulatorprotein, das die Ausbildung der Resistenz gegenüber dem Antibiotikum Tetracyclin kontrolliert. Während ihrer Habilitation wandte sie sich erstmals der RNA zu. Zu dieser Zeit begann man gerade erst zu verstehen, dass die RNA mehr als nur ein Boten-Molekül ist. »Was ihre strukturelle Vielseitigkeit betrifft, ähnelt sie viel stärker den Proteinen als der ihr chemisch verwandten DNA«, erklärt Süß.

Von der DNA zur RNA

Um sich mit dem neuen Arbeitsgebiet und seinen Methoden vertraut zu machen, ging die Nachwuchsforscherin im Jahr 2000 einen Monat in das Labor der Professorin Renée Schroeder an die Universität Wien. Die 20 Jahre ältere Kollegin, eine international anerkannte Expertin in der RNA-Forschung, erinnert sich: »Ich war gleich begeistert von ihrer entschlossenen Art, Probleme anzugehen und sie auch wirklich zu lösen.« Süß kam mit einer unkonventionellen Idee: Wie wäre es, die informationstragenden Bereiche der RNA mit einem molekularen Schalter zu verknüpfen, dessen räumliche Struktur darüber entscheidet, ob die genetische Information ausgelesen wird oder nicht?

Renée Schroeder fand dieses Vorhaben, künstliche Riboswitches zu entwickeln, »ehrgeizig, aber dafür sehr innovativ. Sie hat an ihre Idee geglaubt und das Projekt mit einer bewundernswerten Entschlossenheit durchgezogen, bis es funktioniert hat.«

Nicht nur beruflich, sondern auch privat wurde Renée Schroeder für Beatrix Süß zum Vorbild – sie lebte ihr vor, dass man eine wissenschaftliche Karriere mit der Mutterrolle verbinden kann. 2002 kam die Tochter Maria zur Welt. Drei Jahre später, als ihre Gruppe von fünf Mitarbeitern (drei Doktoranden und zwei Diplomanden) gut eingespielt war, brach sie dann mitsamt ihrer Familie zu einem dreimonatigen Forschungsaufenthalt nach Yale auf. Dort interessierte sie die Zusammenarbeit mit Prof. Ronald Breaker.

Breaker hatte durch seine Arbeiten dazu beigetragen, eine in der Forschung schon länger diskutierte These zu erhärten, dass es nämlich bei der Entwicklung des Lebens auf der Erde eine Phase gegeben haben könnte, in der Lebewesen ohne DNA existierten. In dieser »RNA-Welt« übernahm die RNA sowohl die Speicherung der Erbinformation als auch strukturelle Funktionen und die Funktion der Enzyme, die heute meistens Proteine sind. Zum Beweis konstruierte er im Labor ein Enzym auf RNA-Basis, das nur dann wirksam wird, wenn ein Ligand daran bindet. Damit erhärtete er nicht nur die These der RNA als molekulares Fossil, sondern lenkte auch die Aufmerksamkeit auf die Vielfalt ihrer möglichen Funktionen. Ron Breaker entdeckte später RNA-Schalter in der Natur, und zwar vorwiegend in Bakterien, aber auch in Pflanzen und Pilzen [siehe »RNA-Schalter«, Seite 69]. Während ihres dreimonatigen Aufenthalts in Breakers Labor vertiefte Süß ihr Wissen und lernte zusätzliche Methoden im Feld der Riboswitches kennen.

RNA-Schalter für die Biotechnologie

Ihre Habilitationsschrift verfasste Beatrix Süß über regulatorisch aktive RNA-Moleküle. Sie erhielt dafür den Emmy-Noether-Habilitationspreis der Universität Erlangen-Nürnberg. Wolfgang Hillen attestiert ihr ein bemerkenswertes Streben nach neuen gedanklichen

Ansätzen und Methoden, um ihre wissenschaftlichen Fragestellungen originell und eindeutig zu beantworten.

Vorbild für die künstlichen Riboswitches mit maßgeschneiderten Eigenschaften, die Süß entwickelt, sind RNA-Schalter, in denen der Schalter zugleich auch als Sensor dient. Solche vergleichsweise einfach aufgebauten Moleküle kann man dazu einsetzen, Proteinfunktionen zu studieren: Mithilfe der künstlichen Schalter lässt sich nämlich die Proteinsynthese unter vorher bestimmten Umweltbedingungen in Gang setzen. Damit eröffnet sich ein breites biotechnologisches Anwendungsgebiet, das Süß auch Kooperationen mit der Industrie einbringt. Beispielsweise entwickelt sie mit der Firma Biotech Schalter, die als Biosensoren dazu beitragen, Proteine biotechnologisch zu optimieren.

Nach Frankfurt, auf die neu gegründete Stiftungsprofessur in Chemischer Biologie, zog es Süß vor allem, weil die Goethe-Universität einen ausgeprägten Forschungsschwerpunkt RNA hat. »Die RNA-Community ist überschaubar. Frankfurt ist für mich sehr attraktiv, weil es hier viele Kollegen gibt, mit denen ich zusammenarbeiten kann.« Diesen Austausch fördert sie, indem sie regelmäßig zu dem von ihr ins Leben gerufenen »RNA-Club« einlädt. Daran nehmen neben den Mitgliedern des ehemaligen Sonderforschungsbereichs »RNA-Ligand-Interaktionen« auch Arbeitsgruppen der Universitäten Gießen und Marburg teil. Von ihrer Zukunft als Wissenschaftlerin wünscht sich Süß anhaltende Produktivität, spannende Ergebnisse und dass es ihr in Frankfurt immer so gefallen möge wie im ersten Jahr. »Professorin zu sein, ist ein Traumjob«, findet sie, »aber man muss auch einen hohen Preis dafür zahlen«. Der bestehe darin, ihre Tochter seltener zu sehen, als es ihr lieb ist. Und oft lasse sie die Arbeit auch nicht los, wenn sie die Labortür schon hinter sich geschlossen hat.

Geld und ein leeres Labor

Jens Wöhnert ist ein Mensch, der zu Hochform aufläuft, wenn man ihm möglichst viel Freiheit lässt. Zu den prägenden Erfahrungen

Die RNA – ein vielseitiges Molekül

Lange Zeit wurde die Ribonukleinsäure, RNA, lediglich als kleines Schwestermolekül der DNA angesehen; sie besteht, bis auf eine Ausnahme, aus den gleichen Nukleobasen und bildet beim Abschreiben des genetischen Codes im Zellkern (Transkription) langkettige Molekülstränge, die zur DNA komplementär sind. Als Botenmolekül trägt die RNA die genetische Information zu den Ribosomen, wo sie in Proteine umgesetzt wird (Translation) – aber RNA kann noch viel mehr: Durch Basenpaarungen innerhalb eines RNA-Strangs können Schleifen entstehen, die mit anderen Schleifenstrukturen komplexe dreidimensionale Architekturen bilden. Diese weisen eine ähnliche strukturelle Vielfalt auf wie die Proteine und können als Bindestellen für andere Moleküle (Liganden) oder als katalytische Zentren dienen.

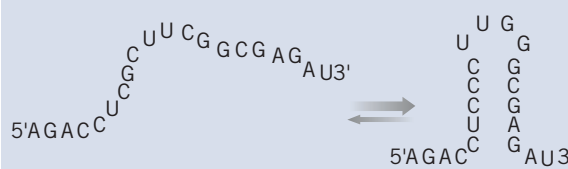
gen, die den Biochemiker in seiner wissenschaftlichen Laufbahn bestärkten, gehört seine Zeit als Assistent Professor am University of Texas Health Science Center San Antonio. Als er dorthin kam, stellte man ihm ein leeres Labor zur Verfügung und gab ihm ausreichend Geld, es nach seinen Vorstellungen auszustatten. »Das waren zwei sehr produktive Jahre«, resümiert Wöhnert und sieht aus, als ob er sich über einen gelungenen Coup freut. In ihm mischen sich Begabung und Intelligenz mit Risikofreude. »Eine wissenschaftliche Karriere kann man nicht planen«, meint der 38-Jährige, »und wer nur strategisch denkt und sich stromlinienförmig verhält, lässt dafür oft die notwendige Originalität vermissen«.

Zu den Menschen, die Jens Wöhnert für den Beruf des Wissenschaftlers interessierten, gehörte zuerst die Betreuerin seiner Diplomarbeit an der Martin-Luther-Universität in Halle, Privatdozentin Dr. Iris Thondorf. Bereits als sie noch Assistentin war, lernte sie Wöhnert in seinem zweiten Jahr als Biochemie-Student kennen: »Im Organik-Praktikum fiel er mir zusammen mit seinem Kommilitonen Matthias Stoldt äußerst positiv auf – durch seinen ungewöhnlichen Ideenreichtum und seine Zielstrebigkeit.« Thondorf berichtet, die beiden hätten es sich in den Kopf gesetzt, Adenin zu synthetisieren, was im Grundpraktikum »Organische Chemie« für Biochemie-Studenten sehr ungewöhnlich war. Die als Ausgangsstoff benötigte Harnsäure gewannen sie aus Schlangen-Exkrementen, die sie sich im Halleschen Zoo besorgten. »Nach Beendigung des Praktikums erhielt ich von Jens und Matthias die nicht mehr benötigte »Roh-Harnsäure« in einem großen Reagenzglas mit der Bemerkung, dass ja vielleicht auch kommende Generationen an der Adenin-Synthese Gefallen finden könnten«, erinnert sich Thondorf. »Das war bisher nicht wieder der Fall und so bewahre ich das Reagenzglas immer noch in meiner Schreibtischschublade auf.«

Die beiden Praktikanten erhielten daraufhin eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft. Drei Jahre später wurde Jens Diplomand in Thondorfs Arbeitsgruppe. Da sie zu

RNA-Schalter

Nicht jede Boten-RNA (mRNA) wird direkt nach ihrer Entstehung in das entsprechende Protein übersetzt, sondern erst, wenn dieses benötigt wird. Dazu gibt es einen »Schalter« auf dem RNA-Strang, der sich vor dem codierenden Bereich befindet. Dieser kann verschiedene räumliche Strukturen annehmen: Während die eine Konformation verhindert, dass die RNA am Ribosom abgelesen wird, lässt die andere Konformation dies zu. Das Schalten zwischen »an« und »aus« wird durch Signale von außen gesteuert. Bei den 2002 entdeckten »Riboswitches«, die hauptsächlich in Bakterien vorkommen, gibt es zusätzlich zu dem Schalter noch einen Sensor, der registriert, wann eine Mangelsituation entsteht und die RNA »angeschaltet« werden muss. Der Sensor ist ein RNA-Bereich, der eine Bindetasche für bestimmte Moleküle (Liganden) ausbildet. Docken diese Moleküle an, ändert sich die Struktur des Schalters. Die bisher identifizierten RNA-Schalter spielen beispielsweise bei der Synthese und dem Transport von Vitaminen eine Rolle.



Im Gleichgewicht tendiert einzelsträngige RNA dazu, intramolekulare Doppelstränge auszubilden.

Mit NMR dreidimensionale Strukturen aufklären

Die Struktur dieses ribosomalen Protein-RNA-Komplexes klärte Jens Wöhnert zusammen mit seinem Kollegen Matthias Stoldt vom Forschungszentrum Jülich/Heinrich-Heine-Universität mithilfe der NMR-Spektroskopie auf.

Wie eng Struktur und Funktion biologischer Makromoleküle zusammenhängen, zeigte sich erstmals 1953, als die Doppelhelix-Struktur des Erbmoleküls DNA aufgeklärt wurde. Allein die spezifische Paarung der vier Nukleobasen, die zwei zueinander komplementäre DNA-Stränge verbinden, legte die Vermutung nahe, dass darin der Schlüssel zur Weitergabe der Erbinformation lag. Die Struktur eines Biomoleküls erhält man mit der Magnetresonanz-Spektroskopie, NMR, indem man die Positionen der darin vorhandenen Wasserstoffkerne ermittelt. Diese haben ein magnetisches Moment (Kernspin), das sich in einem äußeren Magnetfeld ausrichtet wie ein kleiner Stabmagnet. Dabei gibt es, gemäß den Gesetzen der Quantenmechanik, zwei bevorzugte Ausrichtungen. Der Energieunterschied zwischen den beiden Orientierungen ist dabei abhängig von den chemischen Elementen in der Umgebung des Wasserstoffs. Die spezifischen Übergangsenergien misst man, indem man die zum Umlappen der Spins benötigte Energie in Form von Radiowellen einstrahlt. Anhand des »Echos«, das entsteht, wenn die Kernspins in ihren Ausgangszustand zurück-



kehren, kann man die Abstände zwischen den Wasserstoff-Kernen messen und daraus ein räumliches Modell eines Biomoleküls rekonstruieren. Allerdings braucht man dazu Geduld und viel Rechenzeit, denn in Makromolekülen wie einem Riboswitch gibt es zwischen 500 und 600 Wasserstoff-Kerne.

dieser Zeit gerade im Rahmen eines German-Israeli-Foundation-Projektes sehr eng mit Silvio Biali von der Hebrew University of Jerusalem zusammenarbeitete, bot sie Wöhnert an, für ein Vierteljahr nach Israel zu gehen: »Er nahm dieses Angebot begeistert an und reichte schließlich eine exzellente Diplomarbeit ein, die eine gelungene Kombination aus Synthese, NMR-Untersuchungen und theoretischen Berechnungen spezieller Calixarene darstellte.« Calixarene sind kleine organische Moleküle, die aus Phenoleinheiten bestehen. Rückblickend meint Wöhnert, bei Iris Thondorf habe er gelernt, »wie Wissenschaft funktioniert«. Im Labor des organischen Chemikers Prof. Silvio Biali fand er dagegen einen kreativen, fast spielerischen Zugang zur Forschung. Die Magnetresonanz-Spektroskopie, die Wöhnert erstmals in Israel anwendete, ist heute das wichtigste Werkzeug seiner wissenschaftlichen Arbeit [siehe »Mit NMR dreidimensionale Strukturen aufklären«, Seite 69].

Geprägt hat ihn auch Prof. Harald Schwalbe, bei dem er als Postdoktorand am Massachusetts Institute of Technology (MIT) arbeitete. Schwalbe äußert sich heute noch begeistert von Wöhnerts Vielseitigkeit: »Er besitzt hervorragende Kenntnisse von der RNA-Biochemie bis hin zur mehrdimensionalen NMR-Spektroskopie.« Bereits während seiner Doktorarbeit am Institut für Molekulare Biotechnologie in Jena hatte sich Wöhnert – dank seines weitblickenden Doktorvaters Larry Brown – mit der Aufklärung von RNA-Strukturen des Ribosoms mittels NMR beschäftigt. Schwalbe habe ihm in seiner Arbeitsgruppe am MIT die Freiheit gegeben, diese Methode weiterzuentwickeln und eigene Fragestellungen zu verfolgen. »Dass ich auf diese Weise selbstständig interessante Themen bearbeiten konnte, gab mir Vertrauen in

meine Fähigkeiten als Wissenschaftler«, meint er rückblickend.

Noch während seiner Zeit am MIT las Wöhnert über Breakers Entdeckung der natürlichen Riboswitches. »Was uns damals erstaunte, war die hohe Affinität und Selektivität der Bindung zwischen der RNA und ihren Liganden«, erinnert er sich, »sie war teilweise höher als bei der Bindung zwischen Antikörpern und Antigenen, die auf diesem Gebiet als Bezugsgröße gelten«. Die Neugierde des Strukturbologen war geweckt. Als einer der ersten untersuchte er in Schwalbes Gruppe am MIT die Struktur eines natürlichen Riboswitches aus einem Bakterium und konnte zwei Jahre später anhand eines räumlichen Modells erklären, warum Liganden selektiv und mit hoher Affinität daran binden. Das war ein beachtlicher Erfolg, bedenkt man, dass bei NMR-Untersuchungen an Biomolekülen nur etwa jede dritte erfolgreich ist in dem Sinne, dass man sowohl die Struktur aufklären als auch biologisch relevante Informationen daraus ableiten kann.

Als Schwalbe 2001 den Ruf nach Frankfurt annahm, folgte ihm Wöhnert 2002. Er erlebte die Erweiterung des Zentrums für biomolekulare magnetische Resonanz (BMRZ) durch neue NMR-Geräte, die zu den besten weltweit erhältlichen gehörten. 2003 wurde er Gruppenleiter im Sonderforschungsbereich »RNA-Liganden-Interaktionen«, der die molekulare Erkennung von RNA durch natürliche und synthetische Liganden untersuchte. Drei Jahre später ging Wöhnert dann erneut in die USA. An die zwei Jahre in San Antonio, Texas, erinnert er sich gern: »Die Büros der Kollegen waren räumlich eng benachbart. Dadurch entstand ein reger Austausch, so dass man immer auf dem Laufenden war, woran jeder arbeitete.« Ermutigt durch einen Röntgenkristallografen untersuchte Wöhnert die RNA und RNA-bindende Proteine erstmals auch mithilfe von Röntgenstrahlen.

Parallel dazu regte ihn der weiterhin bestehende Kontakt zum Frankfurter Sonderforschungsbereich dazu an, die Struktur eines RNA-bindenden Proteins zu untersuchen, das der Biologe Prof. Dieter Entian in Hefe-Bakterien gefunden

hatte. Entian wusste aus Experimenten, dass dieses Protein eine wichtige Rolle bei der Entstehung (Biogenese) des Ribosoms spielt, aber nicht genau, wo es angreift und wie es funktioniert. »Das Ribosom ist ein Riesen-Molekül aus drei ineinander verwobenen RNA-Strängen und mehr als 50 Proteinen«, erklärt Wöhnert die Komplexität der Aufgabe. Ein solcher Molekülkomplex, dessen Masse derjenigen von etwa 2,5 Millionen Wasserstoff-Atomen entspricht, wird im Körper schrittweise aufgebaut.

Wöhnert klärte zunächst mit Röntgenstrukturanalyse die Struktur des Enzyms auf. Um einen Hinweis auf seine Funktion zu erhalten, verglich er es mit Proteinstrukturen, deren Funktion bereits bekannt ist. Inzwischen sind das etwa 55 000 Proteine, die in einer ständig wachsenden Datenbank gespeichert sind. In einem weiteren Schritt untersuchte er die Bindung von bestimmten Bereichen der ribosomalen RNA an das Protein mithilfe der Fluoreszenz- und der NMR-Spektroskopie, um herauszufinden, wo das Protein angreift. »Es ist wie ein riesiges Puzzle, bei dem man schrittweise eingrenzt, wo sich das gefundene Puzzle-Teil einfügen lässt«, sagt Wöhnert über seine Arbeit, die viel Geduld und Hartnäckigkeit erfordert. Zur Entspannung liest er und macht lange Spaziergänge mit dem Hund.

Seit Februar 2008 ist Jens Wöhnert wieder in Frankfurt, jetzt als Aventis-Stiftungsprofessor. »Die ausgezeichnete Geräte-Ausstattung und auch die vielen Kollegen, die sich hier entweder mit RNA oder mit der Weiterentwicklung von NMR-spektroskopischen Methoden beschäftigen, machen Frankfurt zu einem internationalen Spitzenstandort«, urteilt er. Besonders stolz ist er auf das neue 950-Megahertz-Spektrometer, das weltweit leistungsfähigste Spektrometer für NMR-Messungen an Molekülen in Lösungen. Für seine wissenschaftliche Zukunft wünscht sich Jens Wöhnert, »noch viele schöne und interessante dreidimensionale Strukturen von RNAs und RNA-Ligand-Komplexen aufklären zu können. Und das mit möglichst eleganten Experimenten – dann macht es Spaß.«

Die Autorin

Dr. Anne Hardy, 43, studierte Physik und promovierte in Wissenschaftsgeschichte. Sie ist Referentin für Wissenschaftskommunikation an der Goethe-Universität.